

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

①⑪ N° de publication : 2.097.737
à utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction.
①⑫ N° d'enregistrement national 71.11317
à utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.P.I.

①⑮ BREVET D'INVENTION

PREMIÈRE ET UNIQUE
PUBLICATION

①⑫② Date de dépôt..... 31 mars 1971, à 15 h 19 mn.
Date de la décision de délivrance..... 7 février 1972.
Publication de la délivrance..... B.O.P.I. — «Listes» n. 9 du 3-3-1972.

①⑫⑤ Classification internationale (Int. Cl.)... C 07 c 159/00.

①⑫⑦ Déposant : Entreprise dite : VEB BERLIN-CHEMIE, résidant en République démocratique allemande.

①⑫③ Titulaire : *Idem* ①⑫⑦

①⑫④ Mandataire : Cabinet Madeuf, Ingénieurs-Conseils.

①⑫⑤ Procédé pour la fabrication d'acylthiosemicarbazides-1 substitués en quatrième position.

①⑫⑦ Invention de : Justus Schwarz et Hellmut Just.

①⑫③ ①⑫② ①⑫① Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée en République démocratique allemande le 14 juillet 1970, n. WP 12 o/148.803 aux noms de Justus Schwarz et Hellmut Just.*

BEST AVAILABLE COPY

La présente invention concerne un procédé pour la fabrication de nouveaux acylthiosemicarbazides-1 substitués en 4ème position à action virostatique.

Jusqu'à ce jour, on ne connaît de dérivés des thiosemicarbazides ayant une action virostatique que sous la forme des thiosemicarbazones de l'isatine (marboran). Les acyl-1 allylthiosemicarbazides-4 sont obtenus par synthèse par Gagiou et autres (J.pr.Ch.36 page 108, année 1967) à partir des hydrazides d'acide carbonique et de l'allylisothiocyanate comme progéniteurs pour les thiadiazoles-1,3,4 mais il n'a pu être prouvé que ces acylthiosemicarbazides-1 ont une action thérapeutique. De plus, ont été décrits comme tuberculostatiques entre autres 1-(2-hydroxybenzoyl)-4-N-butylthiosemicarbazide par M.H.Shah (J.Scie.Ind.Research 19C, 68-70 année 1960) ainsi qu'entre autres benzoyl-1 naphthyl-4-(1)-thiosemicarbazide, par Buu-Hoi (Bull. Soc.Chim.France 1956, page 363-9).

La présente invention se propose d'ouvrir de nouveaux domaines d'utilisation à ces combinaisons. Le problème à résoudre consiste à mettre au point un procédé pour la fabrication de nouveaux acylthiosemicarbazides-1 substitués en 4ème position à action virostatique.

On a constaté que les isothiocyanates aliphatiques et aromatiques peuvent être transformés de façon connue en soi au moyen d'hydrazides d'acide carbonique en nouveaux acyl-1 thiosemicarbazides substitués en 4ème position, et que le même résultat peut être obtenu avec des thiosemicarbazides substitués en 4ème position traités par des chlorures d'acide carbonique.

De façon surprenante, ces combinaisons possèdent un effet virostatique.

30

EXEMPLE 1

6,6 grammes (0,05 moles) d'éthylestermonohydrazide d'acide oxalique sont dissous à chaud dans une quantité aussi faible que possible d'alcool éthylique et on ajoute goutte à goutte en agitant 7,5 grammes (0,055 moles) de phenylisocyanate dissous dans le même volume d'alcool éthylique. Au bout de peu de temps la précipitation se produit. Le produit est chauffé pendant 1 heure sous reflux, aspiré après refroidissement et recristallisé par l'alcool éthylique.

Quantité obtenue en carbéthoxycarbonyl-1 phénylthiosemicarbazide-4 : 11,5 grammes = 88 %, de la théorie, point de fusion 153-54°C.

EXEMPLE 2

5 10 grammes (0,058 moles) de cyclohexylthiosemicarbazide-4 sont dissous à chaud dans 60 ml de chloroforme et 11,9 grammes (0,064 moles) de nitrobenzoylchlorure-4 sont dissous dans 30 ml de chloroforme et ajoutés goutte à goutte à la première solution en agitant. Le tout est encore chauffé pendant 3 heures au reflux ce qui donne naissance à un faible dégagement d'HCl. Après
10 refroidissement, on procède à aspiration et recristallisation par acide acétique.

Quantité obtenue en (4-nitrobenzoyl)-1 cyclohexylthiosemicarbazide-4 : 13 grammes = 40 %, de la théorie, point de fusion
15 203°C.

De façon analogue ont été obtenus entre autres les nouveaux acylthiosemicarbazides-1 substitué en 4ème position à partir d'isothiocyanates appropriés et traités par des hydrazides d'acide carbonique et à partir de thiosemicarbazides substitués
20 en 4ème position traités par des chlorures d'acide.

(Chlorophenoxyacetyl-4)-1 phenylthiosemicarbazide-4, point de fusion 192°, rendement : 91 % de la théorie.

Benzoyl-1 naphtyl-4 thiosemicarbazide-(2), point de fusion 178°, rendement 93 % de la théorie.

25 (Chlorophenoxyacetyl-4)-1 naphtyl-4 thiosemicarbazide-(1) point de fusion 170°, 95 % de la théorie.

Adamantoyl-1-(1)-cyclohexylthiosemicarbazide-4, point de fusion 234°, 89 % de la théorie.

Cinnamoyl-1, butylthiosemicarbazide-4-N, point de fusion 169°,
30 64 % de la théorie.

Nalonyl-bis-[-cyclohexylthiosemicarbazide-4-(1)]₂, point de fusion 203°, 81 % de la théorie.

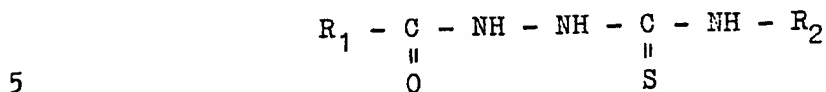
Succinyl-bis-[-chlorophenyl-4)-4 thiosemicarbazide-(1)]₂ point de fusion 182°, 92 % de la théorie.

35 Succinyl-bis-[-phenylthiosemicarbazide-4-(1)]₂, point de fusion 163°, 92 % de la théorie.

Succinyl-bis-[-benzylthiosemicarbazide-4-(1)]₂, point de fusion 192°, 91 % de la théorie.

R E V E N D I C A T I O N S

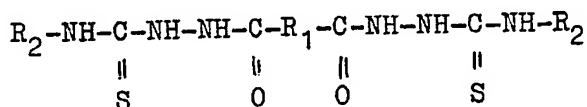
1 - Procédé pour la fabrication de nouveaux acylthio-
semicarbazides-1 substitués en 4ème position, à action viros-
tatique ayant pour formule générale



dans lesquels R_1 peut être un des radicaux nitrophényl-(4), sty-
ryl-, adamantyl-(1), chlorophénoxy-méthyl-(4), phényl- ou carbé-
thoxy-, et R_2 peut être un des radicaux phényl-, chlorophényl-(4),
10 cyclohexyl-, benzyl-, naphtyl-(1), naphtyl-(2)-, ou butyl-N-,
caractérisé en ce qu'on traite des hydrazides d'acide carbonique
au moyen d'isothiocyanates.

2 - Procédé pour la fabrication de nouveaux acylthio-
semicarbazides-1 substitués en 4ème position, à action viros-
15 tatique, caractérisé en ce qu'on traite des chlorures d'acide
carbonique au moyen de thiosemicarbazides substitués en 4ème
position.

3 - Procédé pour la fabrication de nouveaux bis-thiosemi-
carbazides à effet virostatique ayant pour formule générale
20



25 dans lesquels R_1 représente l'alkylène et R_2 répond à l'une
des conditions de la revendication 1, caractérisé en ce qu'on
traite des dihydrazides d'acide carbonique au moyen d'isothio-
cyanates.

BEST AVAILABLE COPY